

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 820 037**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **01 01163**

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 31/33, A 61 P 17/00

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 29.01.01.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 02.08.02 Bulletin 02/31.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *DERMACONCEPT JMC Société à
responsabilité limitée — FR.*

⑦② Inventeur(s) : ALLART JEAN CLAUDE, LEFEVRE
JEAN MARIE et PEYROT JACQUES.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET SUEUR ET L'HEL-
GOUALCH.

⑤④ COMPOSITION DERMATOLOGIQUE A USAGE VETERINAIRE COMPRENANT UNE BASE SPHINGOIDE.

⑤⑦ L'invention concerne une composition dermatologique
à usage vétérinaire.

La composition dermatologique à usage vétérinaire, ad-
ministrable par voie externe, comprend au moins une base
sphingoïde ou un dérivé de base sphingoïde, telle que la
sphingosine, la sphinganine et la phytosphingosine, ou le
chlorhydrate de phytosphingosine, isolément ou en mélan-
ge, en association le cas échéant avec un ou plusieurs sup-
ports ou excipients acceptables.

Application notamment au traitement des inflammations
liées aux parasitoses et aux dermatoses spécifiques

FR 2 820 037 - A1



La présente invention concerne l'utilisation de bases sphingoides en médecine vétérinaire, et plus particulièrement l'utilisation de la sphingosine et de la phytosphingosine, ainsi qu'une composition à base de sphingosine ou de phytosphingosine adaptée à un usage vétérinaire.

La peau est constituée de trois couches, à savoir l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme est la couche la plus externe, et sa première fonction est d'établir une barrière sélective hydrophobe vis-à-vis du milieu extérieur. L'épiderme joue un rôle essentiel dans l'équilibre de la peau et toute anomalie, par exemple un trouble de la kératinisation, peut avoir des conséquences physiologiques importantes. Ces troubles peuvent se manifester par une atrophie épidermique entraînant souvent des troubles inflammatoires, ou par une hyperkératinisation proliférative ou rétentionnelle, et les modifications des lipides de surface peuvent alors exercer un effet sur l'écoflore, aboutissant à une prolifération bactérienne ou levurique.

La physiologie de la peau des animaux de compagnie diffère de celle de la peau humaine principalement en raison d'un système pileux très développé qui joue un rôle important dans la protection et l'équilibre homéostasique. Les troubles de la kératinisation se sont multipliés depuis quelques années chez les animaux de compagnie en raison de l'évolution de leur mode de vie et de leur sensibilité à la pollution, s'accompagnant d'une fragilisation du pelage et d'une surpopulation bactérienne et levurique. En particulier, les infections primitives, les surinfections de dermatoses et les parasitoses sont devenues plus fréquentes.

Il est important, surtout chez l'animal de compagnie, que les troubles de la kératinisation soient prévenus, soignés ou corrigés en respectant le ciment lipidique de surface et l'écoflore, sans nuire à l'hydratation de la peau.

Or, les dermatoses et parasitoses, chez l'animal tel que le chien et le chat, provoquent des réactions de grattage qui

entraînent des modifications de l'écoflore, des réactions inflammatoires et des troubles de kératinisation qui sont généralement traités par des antibiotiques et des anti-inflammatoires, le plus souvent associés à un émollient. Ces
5 traitements ont pour inconvénient d'être relativement agressifs et de ne pas respecter l'écoflore.

On sait que la phytosphingosine et la sphingosine, précurseurs de céramides, sont présents dans la peau humaine, et des études ont montré que ces molécules ont des propriétés
10 inhibitrices de la protéine kinase C, et semblent impliquées dans la différenciation des kératinocytes de l'épiderme. On a également observé que des sphingosines présentes dans le stratum corneum et d'autres couches de l'épiderme, inhibent la croissance de certains micro-organismes indésirables.

15 Aussi l'utilisation de la sphingosine et de la phytosphingosine en cosmétique a-t-elle été suggérée et décrite dans diverses publications. Par exemple, selon la demande de brevet WO 95.03028, la sphingosine, utilisée dans une composition à pH voisin de 5, pourrait réduire l'effet irritant de
20 certains alpha-hydroxy-acides, tandis que les céramides, au contraire, n'auraient aucun effet. Le brevet EP 940.140 décrit une composition cosmétique associant des alpha-hydroxy-acides et des céramides ou des précurseurs de céramides tels que la phytosphingosine.

25 Le brevet FR 2.679.770 décrit des dispersions aqueuses à base de céramides et/ou de glycocéramides associés à un tensioactif cationiques, utilisables dans des shampooings ou des lotions de rinçage des cheveux. Le tensioactif cationique utilisé peut être par exemple un sel d'ammonium quaternaire ou
30 un halogénure de tétra-alkyl ammonium. D'autres shampooings et lotions pour les cheveux ou pour la peau sont décrits dans les brevets EP 720.847 qui concerne des compositions à base de céramide 6, et EP 748.473 relatif à une association d'au moins deux céramides présentant des propriétés de réduction de la
35 perte en eau de la peau et des fibres kératiniques.

Cependant, les compositions connues ci-dessus restent limitées au domaine des produits cosmétiques tandis que l'utilisation de la sphingosine et de la phytosphingosine, et plus généralement des bases sphingoïdes, en médecine vétérinaire
5 n'a jamais été envisagée.

Or, les travaux réalisés par la demanderesse ont montré que les bases sphingoïdes, et tout particulièrement la sphingosine, la sphinganine et la phytosphingosine, peuvent exercer à la fois une action immunomodulatrice et une action
10 bactériologique sur l'épiderme des animaux, qui n'a pas été observée en dermatologie humaine.

Aussi la présente invention a-t-elle pour objet une composition dermatologique à usage vétérinaire administrable par voie externe contenant une base sphingoïde ou un dérivé,
15 et plus particulièrement de la sphingosine, de la sphinganine ou de la phytosphingosine, ou un de leurs sels pharmacologiquement acceptables, isolément ou en mélange.

L'invention a aussi pour objet une composition dermatologique à usage vétérinaire, à base de bases sphingoïdes,
20 procurant une action antibactérienne et antifongique, en particulier antilevurique, une activité anti-inflammatoire et un effet favorable sur les troubles de la kératinisation.

L'invention a encore pour objet une composition dermatologique spécialement adaptée à l'usage vétérinaire permettant
25 la prévention, la correction, et le traitement des affections cutanées animales liées à un trouble de l'écoflore (surpopulation bactérienne ou levurique) ou au développement pathologique d'un micro-organisme spécifique, et notamment de prévenir et/ou corriger les inflammations liées aux parasitoses et aux dermatoses spécifiques telles que les eczémas, ou
30 résultant d'agressions diverses telles que le stress, tout en rétablissant l'écoflore de l'animal.

Enfin, la présente invention a pour objet l'utilisation des bases sphingoïdes et de leurs dérivés, et plus particulièrement de la sphingosine, de la sphinganine et de la phyto-
35

sphingosine, ou de leurs sels, pour la préparation d'un médicament vétérinaire pour le traitement des inflammations résultant d'agressions diverses telles que le stress ou liées aux parasitoses et aux dermatoses spécifiques.

5 La composition dermatologique à usage vétérinaire, administrable par voie externe, suivant la présente invention, se distingue en ce qu'elle comprend au moins une base sphingoïde ou un dérivé de base sphingoïde, isolément ou en mélange,, en association le cas échéant avec un ou plusieurs supports ou
10 excipients acceptables.

Suivant une forme préférentielle de réalisation, la composition comprend une base sphingoïde choisie parmi la sphingosine, la sphinganine et la phytosphingosine. Suivant une variante, on peut aussi utiliser le chlorhydrate de phyto-
15 sphingosine.

Les bases sphingoïdes utilisées dans les compositions de la présente invention peuvent être obtenues par des méthodes connues à partir de diverses sources appropriées, par exemple à partir de sources naturelles ou par synthèse chimique ou par
20 fermentation. Les procédés de synthèse chimique sont généralement relativement coûteux et ne permettent pas toujours d'obtenir les bases sphingoïdes ayant les configurations stéréochimiques voulues. Les bases sphingoïdes peuvent aussi être obtenues à partir de tissus animaux ou végétaux par
25 extraction et purification, mais ces méthodes sont généralement coûteuses et les sources animales ne présentent pas toujours les qualités bactériologiques voulues.

C'est pourquoi les bases sphingoïdes utilisées dans l'invention sont de préférence préparées par fermentation microbienne, par exemple à partir d'une levure telle que
30 Pichia ciferii, et la phytosphingosine obtenue de la sorte présente l'avantage d'être très proche de celle de la peau de l'animal. Suivant une forme préférentielle de réalisation de l'invention, on utilise comme base sphingoïde la phytosphin-
35 gosine obtenue à partir de tétra-acétyl-phytosphingosine

(TAPS) dérivée de Pichia ciferii par désacétylation. La réaction de désacétylation peut s'effectuer par réaction chimique, par exemple par hydrolyse en présence de potasse, ou par réaction enzymatique. Pour obtenir une phytosphingosine de haute pureté, il est préférable de procéder à une purification en sortie d'hydrolyse. Tout procédé de purification connu dans la technique peut convenir.

Les doses actives de phytosphingosine, de sphinganine et de sphingosine utilisées dans les compositions suivant l'invention sont généralement comprises entre 1 mg et 500 mg (doses unitaires) et la posologie est adaptée en fonction de l'affection à traiter et du poids de l'animal. Chez l'animal tel que le chien et le chat, elle est généralement de une ou deux administrations par jour pour un traitement d'attaque, et une ou deux administrations par semaine pour un traitement d'entretien ou de prévention, cette posologie pouvant être adaptée en fonction de l'état de l'animal.

Divers principes actifs exerçant une activité complémentaire de celle de la phytosphingosine, de la sphinganine ou de la sphingosine peuvent être incorporés dans les compositions dermatologiques conformes à la présente invention, en fonction des effets recherchés et de leur degré de compatibilité entre eux et avec les autres excipients. Par exemple, on peut utiliser un ou plusieurs principes actifs complémentaires choisis parmi les alpha-hydroxy-acides tels que l'acide lactique, l'acide citrique, l'acide glycolique, les bêta-hydroxy-acides tels que l'acide salicylique, les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, les bactéricides, les microbicides, les vitamines telles que les vitamines A, C, D, E, PP, et la biotine, les cytokines, les hormones, le peroxyde de benzoyle, les antifongiques, les antiseptiques et les antibiotiques.

Les excipients et supports utilisables pour la préparation des compositions conformes à la présente invention sont ceux couramment utilisés dans les préparations à usage vétérinaire.

naire, et choisis en fonction de la forme d'administration retenue. A titre d'exemple, on peut citer des conservateurs, des adoucissants, des activateurs, des gélifiants, des émulsionnants, des épaississants, ainsi que des bases lavantes et
5 des parfums.

Les gélifiants et épaississants peuvent être choisis par exemple parmi les polyacrylamides (du type Carbopol), les copolymères acrylate/acide acrylique et par exemple l'Aculyn® ou les copolymères acrylamide/acide acrylamido propane sulfo-
10 nique, les dérivés de cellulose comme l'hydroxypropyl cellulose et par exemple le Klucel®, des muco-polysaccharides végétaux, les cires comme la cire d'abeille, ou des gommés naturelles et par exemple la gomme de xanthane.

Les adoucissants peuvent être des alcools gras ou des
15 esters, et par exemple les produits à base d'alcool isostéarique ou de sorbitol polysaccharidique commercialisés sous les marques Soothex® et Rhamnosoft®. D'une manière générale, les adoucissants connus de la technique peuvent être utilisés dans l'invention.

20 Divers émulsionnants peuvent être choisis parmi ceux couramment employés dans la technique tels qu'un Polysorbate un ester de sorbitan, et par exemple le stéarate ou le laurate de sorbitan, ou des dérivés d'acide stéarique un stéarate de propylène glycol, un stéarate de polyéthylène glycol, un
25 stéareth ou un cétéareth.

La base lavante est choisie de préférence parmi les tensio-actifs tels que les tensioactifs ioniques, non ioniques, cationiques et anioniques, et par exemple les bétaines, les esters de sorbitan, et plus particulièrement le
30 sodium laureth sulfate ou le distéarate de glycol, et par exemple les produits commercialisés sous les marques Texapon® et Sinnoflor®.

Bien que des conservateurs tels que le p-hydroxy-benzoate de méthyle (Méthylparaben), le p-hydroxy-benzoate de propyle
35 (Propylparaben) et l'Hinokitiol®, puissent être incorporés

dans les compositions de l'invention comme dans les compositions connues de la technique vétérinaire, l'un des avantages que procure l'invention est que l'utilisation de ces conservateurs usuels n'est pas indispensable pour assurer la
5 stabilité des compositions. Il est donc possible de préparer des compositions ne contenant pas de conservateur.

Les expérimentations effectuées au moyen de compositions conformes à la présente invention ont mis en évidence d'inté-
ressantes propriétés utiles en médecine vétérinaire, que la
10 littérature scientifique, relative à l'utilisation des bases sphingoides en thérapeutique humaine, notamment en dermatologie, ne permettait pas de prévoir.

Plus particulièrement, les expérimentations ont mis en évidence pour la première fois une action antimicrobienne de
15 la phytosphingosine sur certaines souches de staphylocoques spécifiques du règne animal. Ainsi, il a été constaté de manière inattendue que la croissance de Staphylococcus intermedius en culture est totalement inhibée pour des taux de 10 ppm de phytosphingosine (ou de chlorhydrate). Les essais
20 ont été effectués en utilisant des doses de 0, 5, 10, 25, 50 et 100 ppm de phytosphingosine et de chlorhydrate de phytosphingosine sur des souches de Staphylococcus intermedius dans un milieu de culture usuel (PCB) ne contenant pas d'agent solubilisant. La croissance a été mesurée au bout de 24h et
25 48h après inoculation. On a constaté que la croissance des micro-organismes était partiellement inhibée dès 5 ppm à 24h, et totalement inhibée à 10 ppm.

Les mêmes essais ont été effectués sur des souches de Malassezia pachydermatis en utilisant les mêmes doses que ci-
30 dessus, et ont montré que la croissance des micro-organismes était totalement inhibée à 25 ppm.

Une action antilevurique de la phytosphingosine sur le Malassezia pachydermatis, essentiellement rencontré dans le règne animal, a aussi été démontrée par les travaux cliniques
35 préliminaires et par des études mycologiques in vitro, ainsi

qu'une action régulatrice et correctrice des déséquilibres de l'écoflore cutanée chez les animaux de compagnie tels que le chien et le chat.

Les études effectuées ont aussi mis en évidence une
5 action complémentaire sur les phénomènes inflammatoires et sur les troubles de kératinisation primitifs ou secondaires, grâce aux propriétés spécifiques des bases sphingoïdes, et en particulier de la sphingosine, de la phytosphingosine et du chlorhydrate de phytosphingosine. Cette action se traduit par
10 exemple par une amélioration de la qualité du pelage, de l'odeur, du prurit, et de la desquamation.

Plus particulièrement, une étude comparative a été menée sur un échantillon de 7 chiens présentant un pelage pathologique, se répartissant de la manière suivante : 4 cas de
15 DAPP (dermite atopique par piqure de puce), dont 1 associé à une dermite séborrhéique chronique, 2 cas d'atopie et 1 cas de séborrhée. La composition de l'invention a été administrée sous forme de base moussante à raison d'une application par jour pendant 3 jours, puis deux applications par semaine
20 pendant 3 semaines. Une comparaison a été faite, dans le cadre du traitement de la DAPP, entre l'association d'un produit topique à base de fipronil (produit commercialisé sous la marque Frontline®) et de la composition de l'invention, d'une part, et l'association du fipronil et d'un anti-inflammatoire
25 non stéroïdien, d'autre part. Une comparaison a aussi été faite entre l'association d'un antiseptique moussant et d'un corticoïde (bêta-méthasone), d'une part, et la composition de l'invention, d'autre part, pour le traitement de l'atopie.

Des observations ont été effectuées à intervalles
30 réguliers en notant les effets suivant une grille d'évaluation à 5 niveaux (dégradation, aucun effet, légère amélioration, bon et très bon).

Les résultats ont montré que la composition de l'invention procurait une amélioration très sensible par rapport aux
35 médicaments connus sur chacun des critères retenus c'est-à-

dire le prurit, l'inflammation, la desquamation et la surinfection.

En outre, les critères d'utilisation, à savoir la facilité d'emploi, la qualité du nettoyage, la vitesse de séchage et l'aspect après usage, ont été jugés bons ou très bons selon les cas.

De plus, il a été démontré que l'action des compositions de l'invention se maintient pendant une période relativement longue lorsqu'elle est dispersée sur toute la surface épidermique, prévenant ainsi les récurrences pouvant résulter d'agressions diverses telles que le stress de l'animal.

Ces propriétés montrent que les compositions dermatologiques à base de bases sphingolipidiques de la présente invention peuvent être utilisées avec succès en médecine vétérinaire, plus spécifiquement chez les animaux de compagnie tels que le chien et le chat, mais aussi chez tous les animaux domestiques, pour le traitement de toutes les pathologies inflammatoires liées au stress, les parasitoses, les dermatoses, la dermatite atopique, les folliculites par surinfection et modification de flore, les eczémas de contact, ainsi que comme produits d'hygiène.

En fonction de ces actions, les compositions conformes à la présente invention sont plus particulièrement présentées sous forme d'une base moussante ou d'un shampoing utilisable dans la prévention et la correction des troubles cutanés en rapport avec une prolifération de Malassezia pachydermatis ou Staphylococcus intermedius, et plus généralement pour la prévention des affections fongiques, sous forme d'une émulsion ou lotion alcoolique ou sub-micronique pour pulvérisation utile dans la prise en charge des folliculites chroniques superficielles du chien, d'une lotion micellaire adaptée au nettoyage des lésions exsudatives, d'un gel, ainsi que sous forme d'une émulsion de type crème ou pommade pour le traitement de dermatoses ou plaies diverses surinfectées par le Staphylococcus intermedius.

On peut en particulier préparer des compositions conformes à la présente invention sous forme de lotion émulsionnée submicronique ayant des particules de taille comprise entre 50 et 200 nm environ, obtenue par un traitement mécanique de cisaillement de l'émulsion au moyen d'un système d'agitation à haute vitesse ou par passage dans une filière sous pression, ou encore par passage entre un stator et un rotor, permettant d'ajuster la taille des particules. Ces lotions peuvent être appliquées de manière classique ou par pulvérisation au moyen d'un pulvérisateur à pompe ou sous forme d'aérosol sous pression, en utilisant comme propulseur du gaz carbonique, du propane ou du butane.

Les compositions de l'invention peuvent encore être utilisées d'une manière générale pour assurer la régulation des états desquamatifs, pour le contrôle des surpopulations bactériennes ou levuriques

Ces compositions contiennent de préférence entre 0,1 et 5 % en poids de base sphingoïde par rapport au poids total de la composition.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée. Sauf indication contraire, les parties et pourcentages sont indiqués en poids.

Exemple 1

En suivant une technique classique, on prépare une lotion sub-micronique pour pulvérisation ayant la composition pondérale indiquée ci-après :

	phytosphingosine	0,20
	isononanoate d'isodécyle	15,00
	octyldodécanol	10,00
30	diéthylhexylcyclohexane	5,00
	squalane	5,00
	butylène glycol	3,00
	Quaternium 82	2,00
	cetyl diméthicone copolyol	1,50

alcool isostéarylique	0,50
chlorphenesine	0,20
conservateurs	0,60
eau	q.s.p. 100,00

5

Exemple 2

On prépare un gel pour application externe ayant la composition pondérale suivante.

Base gel :

hydroxypropyl cellulose	3,30
10 éthoxydiglycol	13,33
éthanol à 96°	83,34

Composition du gel :

Base gel (ci-dessus)	45,00
éthanol à 96°	27,30
15 cyclométhicone	11,50
lactate d'alkyle C ₁₂ -C ₁₃	13,50
alcool isostéarylique (Soothex®)	2,50
phytosphingosine	0,20

Exemple 3

20 En suivant les techniques classiques, on prépare une émulsion pour base moussante ayant la composition pondérale indiquée ci-après :

chlorhydrate de phytosphingosine	0,25
base lavante (tensio-actifs)	64,00
25 cyclométhicone	2,50
acrylate copolymère	6,50
triéthanolamine	1,10
éthanol à 96°	1,00
adouçissant	4,50
30 conservateur	0,20
eau	q.s.p. 100,00

La base lavante utilisée dans la composition est de type classique, comme celles commercialisées sous les marques

Texapon® et Sinnoflor Dermo®. On peut utiliser des adoucissants à base d'alcools gras ou de sorbitol polysaccharidique tels que les produits commercialisés sous les marques Soothex® et Rhamnosoft® ainsi que les conservateurs couramment employés
5 dans les compositions dermatologiques humaines ou vétérinaires, lorsqu'un tel conservateur est souhaitable.

REVENDICATIONS

1. Composition dermatologique à usage vétérinaire, administrable par voie externe caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une base sphingoïde ou un dérivé de base sphingoïde, isolément ou en mélange, en association le cas échéant avec un ou plusieurs supports ou excipients acceptables.

2. Composition dermatologique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la base sphingoïde est choisie parmi la sphingosine, la sphinganine et la phytosphingosine.

10 3. Composition dermatologique selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle comprend un sel de phytosphingosine, plus particulièrement le chlorhydrate.

4. Composition dermatologique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 1 mg et 500 mg de base sphingoïde par dose unitaire.

5. Composition dermatologique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la base sphingoïde est associée à un ou plusieurs principes actifs complémentaires choisis parmi les alpha-hydroxy-acides, les bêta-hydroxy-acides, les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, les bactéricides, les microbicides, les vitamines telles que les vitamines A, C, D, E, PP et la biotine, les cytokines, les hormones, le peroxyde de benzoyle, les antifongiques, les antiseptiques et les antibiotiques.

6. Composition dermatologique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de base moussante, d'émulsion ou lotion pour pulvérisation, d'aérosol, de lotion micellaire, de crème ou de pommade.

7. Composition dermatologique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle est sous

forme de lotion émulsionnée submicronique ayant des particules de taille comprise entre 50 et 200 nm.

8. Composition dermatologique selon la revendication 6 ou 7, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,1 et 5 % en poids de base sphingoïde par rapport au poids total de la composition.

9. Utilisation des bases sphingoïdes pour la préparation d'un médicament vétérinaire pour le traitement des inflammations liées aux parasitoses et aux dermatoses spécifiques ou résultant d'agressions diverses telles que le stress.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que la base sphingoïde est choisie parmi la sphingosine, la sphinganine et la phytosphingosine.

15



RAPPORT DE RECHERCHE 2820037 **PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 601368

FR 0101163

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 99 02133 A (LEFEVRE JEAN MARIE ; EDENS LUPPO (NL); GIST BROCADES BV (NL)) 21 janvier 1999 (1999-01-21) * page 2, ligne 21 - ligne 38 * * page 3, ligne 17 - ligne 28 * ---	1-8	A61K31/33 A61P17/00
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200133 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 2001-310369 XP002181646 & JP 2001 010926 A (KAO CORP), 16 janvier 2001 (2001-01-16) * abrégé *	1-4, 6-8	
E	DATABASE WPI Section Ch, Week 200126 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 2001-252962 XP002181647 & JP 2001 048721 A (DOOSAN CORP), 20 février 2001 (2001-02-20) * abrégé *	1-4, 6-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 200037 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-425564 XP002181648 & JP 2000 109409 A (KAO CORP), 18 avril 2000 (2000-04-18) * abrégé *	1-4, 6-8	A61K

	-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 novembre 2001		Bonzano, C	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			



RAPPORT DE RECHERCHE²⁸²⁰⁰³⁷ PRÉLIMINAIRE PARTIEL

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 601368

FR 0101163

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200016 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-176877 XP002181649 & JP 2000 026271 A (KAO CORP), 25 janvier 2000 (2000-01-25) * abrégé *</p>	1-4, 6-8	
X	<p>FR 2 794 366 A (KIM HYUN JOON) 8 décembre 2000 (2000-12-08) * page 4, ligne 10 - ligne 28 * * revendications 1, 11 *</p>	1-4, 6-10	
A	<p>SCHWARTZ G.K. ET AL: "A pilot clinical/pharmacological study of the protein kinase C-specific inhibitor safingol alone and in combination with doxorubicin." CLINICAL CANCER RESEARCH, (1997) 3/4 (537-543). XP002181645 * page 540, colonne 2, alinéa 2 * * page 540, colonne 1, alinéa 5 *</p>	1-10	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
2 novembre 2001		Bonzano, C	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>	

2820037

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0101163 FA 601368**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 02-11-2001

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9902133 A	21-01-1999	AU 9259598 A BR 9810985 A CN 1262616 T WO 9902133 A2 EP 0996428 A2 JP 2001509477 T	08-02-1999 15-08-2000 09-08-2000 21-01-1999 03-05-2000 24-07-2001
JP 2001010926 A	16-01-2001	AUCUN	
JP 2001048721 A	20-02-2001	AUCUN	
JP 2000109409 A	18-04-2000	AUCUN	
JP 2000026271 A	25-01-2000	AUCUN	
FR 2794366 A	08-12-2000	FR 2794366 A1 JP 2001039859 A	08-12-2000 13-02-2001

EPO FORM P0486



Topical compositions containing sphingosine, sphinganine or phytosphingosine alone or in combination with other active principles and their use for treating parasitose and dermatose.

WO 99 02133 A (LEFEVRE JEAN MARIE ;EDENS LUPPO (NL); GIST BROCADES BV (NL)) 21 janvier 1999 (1999-01-21)

Dermatological compositions containing benzoyl peroxyde with sphingosine or phytosphingosine and their use for treating acne.

DATABASE WPI Section Ch, Week 200133 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 2001-310369 & JP 2001 010926 A (KAO CORP), 16 janvier 2001 (2001-01-16)

Compositions containing phytosphingosine for topical application on skin.

DATABASE WPI Section Ch, Week 200126 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 2001-252962 & JP 2001 048721 A (DOOSAN CORP), 20 février 2001 (2001-02-20)

Dermatological composition containing phytosphingosine for treating microorganism proliferation.

DATABASE WPI Section Ch, Week 200037 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-425564 & JP 2000 109409 A (KAO CORP), 18 avril 2000 (2000-04-18)

Dermatological composition comprising shingosine or derivatives.

DATABASE WPI Section Ch, Week 200016 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-176877 & JP 2000 026271 A (KAO CORP), 25 janvier 2000 (2000-01-25)

Dermatological composition comprising shingosine or derivatives.

FR 2 794 366 A (KIM HYUN JOON) 8 décembre 2000 (2000-12-08)

Composition containing phytoshingosine for treating dermatological inflammation.

SCHWARTZ G.K. ET AL: "A pilot clinical/pharmacological study of the protein kinase C-specific inhibitor safingol alone and in combination with doxorubicin." CLINICAL CANCER RESEARCH, (1997) 3/4 (537-543). ,

Dehydrosphingosine alone or together with doxorubicine.

Examineur

Bonzano, C
1216-03578

Date

2 novembre 2001

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

FA 601368
FR 0101163

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches complètes:
2,3,10

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1,4-9

Raison:

Les revendications 1,4-9 présentes ont trait à une très grande variété de composés, à savoir les bases sphingoides et les composés qui ne sont pas définis précisément ("dérivé de base sphingöide"). Les revendications 5-7 présentes ont trait à une association de ces bases sphingoides avec des composés définis en faisant référence à une propriété pharmacologique, à savoir l'activité de anti-inflammatoire, bactéricide, microbicide, cytokine, hormone, antifongique, antiseptique, antibiotique. Les revendications couvrent tous les composés présentant ces caractéristiques ou propriétés, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 84 CBE et/ou un exposé au sens de l'Article 83 CBE que pour un nombre très limité de tels composés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le composé au moyen de son profil pharmacologique. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les bases sphingoides structurellement identifiés dans les revendications 2 et 3 et les associations indiquées dans les exemples aux pages 10-12.

Revendications cherchées complètement: 2,3,10.
Revendications cherchées incomplètement: 1,4-9.